

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. DIABETES MELLITUS

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit kelainan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. World Health Organization (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Gustaviani, 2006).

Diabetes merupakan penyakit yang berjangka panjang, maka bila diabaikan komplikasi penyakit diabetes melitus dapat menyerang seluruh anggota tubuh. Tindakan pengendalian diabetes sangat diperlukan, khususnya dengan mengusahakan tingkat gula darah sedekat mungkin dengan normal, merupakan salah satu usaha pencegahan yang terbaik terhadap kemungkinan berkembangnya komplikasi dalam jangka panjang (Sustrani, Alam., Hadibroto, 2005).

Menurut Utami (2003) dan Dhalimartha (2004), parameter umum yang digunakan untuk mendiagnosis diabetes mellitus adalah :

- a) Seseorang dikatakan penderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa > 120 mg/dl atau 2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gr menunjukkan kadar glukosa darah 200 mg/dl.
- b) Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya, jika kadar glukosa darah ketika puasa $100-125$ mg/dl atau 2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gr menunjukkan kadar glukosa darah $140-199$ mg/dl.
- c) Seseorang dikatakan normal (tidak menderita diabetes mellitus), jika kadar glukosa darah ketika puasa <110 mg/dl dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan mencapai 140 mg/dl.

a. Patofisiologi

Diabetes melitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu :

- 1) Rusaknya sel-sel β pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia tertentu, dll).
- 2) Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas.
- 3) Desensitasi / kerusakan reseptor insulin (down regulation) di jaringan perifer (Manaf, 2006).

Keadaan normal kadar glukosa darah berkisar antara 70-110 mg/dl, setelah makan kadar glukosa darah dapat meningkat 120-140 mg/dl dan akan menjadi normal dengan cepat. Kelebihan glukosa dalam darah disimpan sebagai glikogen dalam hati dan sel-sel otot (glicogenesis) yang diatur oleh hormon insulin yang bersifat anabolik. Kadar glukosa darah normal dipertahankan selama keadaan puasa karena glukosa dilepaskan dari cadangan-cadangan tubuh (glycogenolisis) oleh hormon glucagon yang bersifat katabolik (Arisman, 2011).

Insulin adalah salah satu hormon didalam tubuh manusia yang dihasilkan atau diproduksi oleh sel beta pulau langerhans di dalam kelenjar pankreas, Insulin merupakan suatu polipeptida (protein) dalam keadaan normal, jika kadar glukosa darah naik, kelenjar pankreas akan mengeluarkan insulin dan masuk ke dalam aliran darah, oleh darah insulin disalurkan ke reseptor hati sebesar 50 % ginjal 10-20%, sel darah, otot, jaringan lemak 30-40%, apabila kadar insulin cukup atau fungsinya tidak terganggu, kelebihan gula dalam darah akan segera diubah dan disimpan untuk metabolisme tubuh (Soewondo, 2006).

Insulin (bahasa Latin insula, "pulau", karena diproduksi di Pulau-pulau Langerhans di pankreas) adalah sebuah hormon polipeptida yang mengatur metabolisme karbohidrat. Selain merupakan faktor utama dalam homeostasis karbohidrat, hormon ini

juga berperan dalam metabolisme lemak (trigliserida) dan protein (Anonim, 2004).

Setelah konsumsi makanan, karbohidrat dipecah menjadi molekul-molekul glukosa dalam usus. Glukosa diserap ke dalam aliran darah dan menaikkan kadar glukosa darah. Kenaikan glycemia merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas. Insulin dibutuhkan oleh sel-sel untuk masuknya glukosa. Insulin berikatan dengan reseptor seluler spesifik dan memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel, untuk digunakan sebagai sumber energi. Sekresi insulin dari pankreas meningkat dan bekerja untuk menurunkan kadar glukosa darah. Apabila kadar glukosa lebih rendah, ini akan menurunkan sekresi insulin. Setelah makan, jumlah glukosa yang tersedia dari pemecahan karbohidrat sering melebihi kebutuhan selular. Kelebihan glukosa disimpan di dalam hati, dalam bentuk glikogen, yang berfungsi sebagai reservoir untuk digunakan di masa depan. Ketika energi dibutuhkan, glikogen diubah menjadi glukosa melalui glikogenolisis, menaikkan kadar glukosa darah, dan menyediakan sumber energi yang diperlukan pada tingkat selular. Hati juga memproduksi tenaga dari lemak (asam lemak) dan protein (asam amino) melalui proses glukoneogenesis.

Glikogenolisis dan glukoneogenesis baik untuk meningkatkan kadar glukosa darah. Jadi, glycemia dikendalikan oleh interaksi yang kompleks antara saluran pencernaan, pankreas, dan hati. Beberapa

hormon dapat mempengaruhi glycemia. Insulin adalah hormon yang menurunkan kadar glukosa darah. Kaunter-peraturan hormon seperti glukagon, katekolamin, hormon pertumbuhan, hormon tiroid, dan glukokortikoid semua bertindak untuk meningkatkan kadar glukosa darah, selain efek yang lain.

Pada diabetes melitus defisiensi atau resistensi hormon insulin menyebabkan kadar gula darah menjadi tinggi karena menurunnya ambilan glukosa oleh jaringan otot dan adiposa serta peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati, akibatnya otot tidak mendapatkan energi dari glukosa dan membuat alternatif dengan membakar lemak dan protein (Mardiati, 2000).

b. Klasifikasi Diabetes Mellitus

1) Diabetes Mellitus Tergantung Insulin (DMTI/IDDM/Tipe 1)

Diabetes tipe 1 adalah diabetes yang bergantung pada insulin dimana tubuh kekurangan hormon insulin, dikenal dengan istilah Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM). Diabetes tipe 1 banyak ditemukan pada balita, anak-anak, dan remaja (Shadine, 2010).

Pada umumnya, diabetes tipe 1 pertama kali didiagnosis pada orang yang berumur dibawah 40 tahun, tetapi adakalanya penyakit ini terjadi pada orang yang berumur di atas 40 tahun (Day, 2002). Diabetes tipe 1 merupakan kondisi autoimun yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas sehingga menimbulkan defisiensi insulin

absolut. Pada DM tipe 1 merupakan gangguan poligenik dengan peran faktor genetik sebesar 30%.(Greenstein, 2010).

Sampai saat ini, Diabetes Mellitus tipe 1 hanya dapat diobati dengan pemberian terapi insulin yang dilakukan secara terus-menerus dan berkesinambungan. Riwayat keluarga, diet, dan faktor lingkungan sangat mempengaruhi perawatan penderita diabetes tipe 1. Pada penderita diabetes tipe 1 haruslah diperhatikan pengontrolan dan memonitor kadar gula darahnya, sebaiknya menggunakan alat test gula darah terutama pada anak-anak atau balita yang mana mereka sangat mudah mengalami dehidrasi, sering muntah dan mudah terserang berbagai penyakit (Shadine, 2010).

2) Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI/NIDDM/Tipe 2).

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan gangguan insulin yang berbeda dengan diabetes tipe 1. Kasus diabetes tipe 2 terdapat lebih dari 90% kasus di seluruh dunia dibandingkan diabetes tipe 1.(Inzucch, 2005). Diabetes tipe 2 disebut juga maturity onset biasanya menyerang orang berusia sekitar 40 tahun dimana hormon insulin dalam tubuh tidak dapat berfungsi dengan semestinya, dikenal juga dengan istilah Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM).(Bagan, 2005). Hal ini dikarenakan berbagai kemungkinan seperti kecacatan dalam produksi insulin, resistensi

terhadap insulin atau berkurangnya sensitifitas (respon) sel dan jaringan tubuh terhadap insulin yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah.

Pada DM tipe 2, resistensi insulin adalah mencerminkan kegagalan hiperinsulinemia untuk mensupresi glukoneogenesis. Hasil dari resistensi insulin pada jaringan adiposa dan obesitas adalah peningkatan asam lemak bebas yang keluar dari adiposit. Yang akan menyebabkan sintesa lipid (trigliserida dan VLDL) di hepatosit meningkat. Penyimpanan lemak ini akan mengakibatkan penyakit lemak hepar non alkoholik. Keadaan ini juga menyebabkan dislipidemia pada pasien DM tipe2 (Fauci et al., 2008).

c. Kriteria Diagnosis

Agar dapat berfungsi secara optimal, tubuh hendaknya dapat mempertahankan konsentrasi gula darah dalam batas-batas tertentu, yaitu 70 –110 mg dalam keadaan puasa. Bila gula darah naik diatas 170 mg/dl gula akan dikeluarkan melalui urine. Bila sebaliknya gula darah turun hingga 40-50 mg/dl, maka penderita akan merasa gugup, pusing, lemas dan lapar. Gula darah terlalu tinggi disebut hiperglikemia dan bila terlalu rendah disebut hipoglikemia (Sunita Almatsier, 2001).

Berdasarkan gejala klinik belum bisa dipastikan pasien terkena DM. Namun untuk mendapatkan hasil yang lebih pasti

yaitu dengan pemeriksaan darah di laboratorium. Pengambilan darah dilakukan 2 kali yaitu dalam keadaan puasa dan 2 jam setelah makan. Bila kadar gula darah pada waktu puasa lebih dari 110 mg/dl dan 2 jam setelah makan kadar gula lebih dari 200 mg/dl, ini menandakan gejala DM. Hasilnya semakin pasti apabila didukung dengan pemeriksaan urine positif (+)

d. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa darahnya yang normal setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemianya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbullah glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urine (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urine maka pasien mengalami penurunan berat badan. Rasa lapar yang semakin besar (polifagia) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori. Pasien akan mengeluh lelah dan mengantuk. (Prince S dan Wilson L, 2005). Di samping itu kadang-kadang ada keluhan lemah, kesemutan pada jari tangan dan kaki, cepat lapar, gatal-gatal, penglihatan kabur, gairah seks menurun, dan luka sukar sembuh. (Waspadi, S., 2002).

2. KOLESTEROL

Kolesterol merupakan komponen yang esensial membran sel, lapisan luar lipoprotein plasma dan juga merupakan prekursor dari semua jenis steroid seperti kortikosteroid, hormon seks, asam empedu dan vitamin D (Guyton, 2006; Mayes, 2003).

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi konsentrasi plasma adalah konsumsi kolesterol yang berfungsi sebagai kontrol umpan balik instrinsik, diet tinggi lemak yang jenuh, diet lemak tidak jenuh akan menekan konsentrasi kolesterol plasma, kekurangan insulin atau hormon steroid akan meningkatkan konsentrasi kolesterol darah sedangkan kelebihan hormon steroid akan menurunkan konsentrasi kolesterol plasma (Guyton dan Hall, 2006).

Peran penting kolesterol bagi tubuh diantaranya adalah sebagai komponen utama membran sel yang menentukan permeabilitasnya, sebagai pelindung sel syaraf dalam bentuk selaput myelin yang menentukan kinerja penghantaran stimulus, sebagai prekursor asam empedu yang berperan dalam pencernaan dan penyerapan lemak, sebagai prekursor pembentukan hormon steroid dan adrenal, merupakan komponen penting lipoprotein plasma sebagai alat transportasi lemak dan komponen larut lemak lainnya, serta sebagai prekursor vitamin D (Sardesai, 2003).

3. METABOLISME LEMAK

Metabolisme lemak dimulai dengan menghidrolisis lemak oleh lipase air liur dalam mulut. Enzim ini aktif pada bagian atas pencernaan, menghidrolisis triasilgliserol (TAG) menjadi monoasilgliserol (MAG), diasilgliserol (DAG), dan asam lemak bebas. Lipase air liur cenderung akan menghidrolisis asam lemak rantai pendek dan sedang saja (Willis, et al., 1998). Asam lemak rantai pendek dan sedang lebih mudah berinteraksi dengan medium berair sehingga dapat langsung diserap oleh lambung ke sirkulasi melalui vena porta ke hati dan akan segera terjadi oksidasi lalu menghasilkan energi (Willis dan Marangoni, 1999).

Di dalam lambung, lemak akan dihidrolisis oleh lipase lambung yang aktif terhadap asam lemak rantai pendek dan sedang yang berada pada posisi sn-1,3 kemudian memasuki sirkulasi melalui vena porta dan langsung masuk ke hati. Lipase pankreas yang berada di dalam usus halus akan mengkatalis hidrolisis yang terakhir dari lemak yang sedikit lebih aktif terhadap asam lemak pada posisi sn-1. Lipase pankreas dapat menghidrolisis asam lemak pendek, sedang dan panjang pada posisi sn-1,3. Setelah hidrolisis asam lemak dan 2-MAG dalam bentuk misel bersama dengan garam empedu diabsorpsi melalui mukosa intestinal. Asam lemak rantai sedang dalam bentuk 2-MAG diserap, kemudian pada sel dinding usus dibentuk kembali menjadi TAG dan selanjutnya bercampur dengan kilomikron, dan diangkut melalui saluran limpa. Asam lemak bebas rantai panjang dan jenuh yang dihidrolisis dari posisi sn-1,3

tidak diserap dengan baik, karena titik leleh yang tinggi akan berupa zat padat dan dapat bereaksi dengan kalsium dan magnesium membentuk garam atau sabun yang tak larut dalam air.

Oleh karena itu, diupayakan menempatkan asam lemak yang bermanfaat bagi kesehatan pada posisi sn-2 agar absorpsinya lebih baik (Silalahi dan Nurbaya, 2011; Willis dan Marangoni, 1999)

4. Hubungan antara Kolesterol dengan Diabetes Mellitus

Menurut Guyton (1997) kekurangan insulin menyebabkan penggunaan glukosa, yang selanjutnya mengurangi sintesis lemak, mempermudah mobilisasi lemak dari jaringan dan meningkatkan penggunaan lemak. Pada diabetes berat, seseorang dapat sangat kurus karena pengurangan cadangan lemak. Sebaliknya, kelebihan insulin sangat menambah persediaan glukosa pada sel, yang menghambat penggunaan lemak dan menambah pemasukan lemak. Insulin juga langsung menambah pemasukan asam lemak ke sel lemak, jadi menambah lagi cadangan lemak disamping mengurangi penggunaan lemak untuk energi.

(Noortiningsih, 2004) menyatakan, penyakit diabetes atau disebut diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit menahun yang ditandai dengan kadar gula darah melebihi nilai normal (hiperglikemia). Kondisi ini timbul terutama disebabkan oleh adanya gangguan pada metabolisme karbohidrat (gula) di dalam tubuh. Gangguan metabolisme tersebut antara lain disebabkan oleh adanya gangguan fungsi hormon insulin di dalam tubuh. Pada penderita diabetes mellitus, gangguan fungsi hormon insulin

akan menyebabkan pula gangguan metabolisme lemak, yang ditandai dengan meningkatnya kadar beberapa zat turunan lemak seperti trigliserida dan kolesterol. Peningkatan trigliserida dan kolesterol merupakan akibat penurunan pemecahan lemak yang terjadi karena penurunan aktivitas enzim-enzim pemecah lemak yang kerjanya dipengaruhi oleh insulin.

Kelainan utama metabolisme lemak pada diabetes adalah peningkatan katabolisme lipid, dengan peningkatan pembentukan benda-benda keton, dan penurunan sintesis asam lemak dan gliserida. Manifestasi kelainan metabolisme lipid demikian menonjol sehingga diabetes dinamakan “lebih merupakan suatu penyakit metabolisme lemak daripada metabolisme karbohidrat (Ganong, 1983).

Akibat abnormalitas metabolisme, penderita diabetes dapat mengalami komplikasi metabolik berupa hiperlipidemia. Oleh sebab itu terapi diet bagi penderita diabetes idealnya tidak hanya ditujukan untuk menekan peningkatan kadar glukosa darah tetapi juga menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida plasma darah (Levine, 1993). Abnormalitas lipid yang umum terjadi pada penderita DM tipe 2 berupa hipertrigliseridemia dengan kadar kolesterol HDL yang rendah. Begitu pula kurangnya kontrol pada penderita DM tipe 1 menyebabkan peningkatan kadar kolesterol LDL dan trigliserida. Kondisi tersebut meningkatkan resiko terhadap penyakit kardiovaskular (Sardesai, 2003).

Gambaran patologi DM sebagian besar dapat dihubungkan dengan salah satu efek utama akibat kurangnya insulin yaitu berkurangnya

pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh, peningkatan metabolisme lemak yang menyebabkan terjadinya metabolisme lemak abnormal disertai endapan kolesterol pada dinding pembuluh darah sehingga timbul gejala aterosklerosis serta berkurangnya protein dalam jaringan tubuh (Guyton CA. 1996).

Pada kondisi diabetik dapat juga terjadi peningkatan konsentrasi trigliserida, lipoprotein, kilomikron, asam lemak bebas. Hal ini terjadi karena aktifnya enzim lipase sensitif hormon akibat tidak adanya insulin. Insulin berperan sebagai efektor penghambat aktivitas HMG-KoA Reduktase. Ketika aktivitas HMG-KoA reduktase tidak dihambat, maka terjadilah peningkatan sintesis kolesterol yang pada akhirnya dapat menimbulkan hiperkolesterolemia sebagai salah satu bentuk dislipidemia. (Dalimartha, S. 2000)

Hormon insulin adalah salah satu hormon efektor yang berperan menghambat aktivitas enzim HMG-KoA pada alur biosintesis kolesterol. Jika kadar insulin rendah maka hambatan tersebut berkurang sehingga berpotensi terjadi peningkatan sintesis kolesterol yang menimbulkan hiperkolesterolemia.

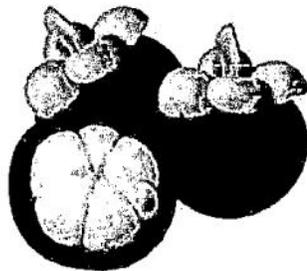
Fungsi tubuh secara fisiologis seperti sistem vaskuler maupun endokrin akan mengalami penurunan dengan bertambahnya umur sehingga akan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi kronik pada penderita DM tipe 2 seperti PJK. (Hogikyan RV et al, 2003). Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya komplikasi PJK pada DM bersama-

sama dengan kurangnya aktifitas fisik, dislipidemia dan hipertensi (Wittles EH et al, 1992). Ketidakpatuhan diet DM akan membuat tidak ter kendalinya kadar glukosa darah, kadar kolesterol dan trigliserida (Garg A et al, 2003).

5. MANGGIS (*Garcinia Mangostana L*)

a. Klasifikasi tanaman

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas	: Dilleniidae
Ordo	: Theales
Famili	: Clusiaceae
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>Garcinia mangostana L.</i>



Gambar 1. Buah Manggis (*Garcinia Mangostana L*)

b. Kandungan kimia.

Manggis (*Garcinia mangostana L.*) merupakan tumbuhan yang berasal dari daerah Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand, Myanmar, Vietnam dan Kamboja (Hartanto, 2011). Secara umum, orang hanya mengkonsumsi buahnya saja dan cenderung membuang kulit buah manggis tersebut padahal di dalam kulit buah manggis kaya akan senyawa kimia yang bersifat sebagai antioksidan antara lain antosianin, xanton, tanin dan asam fenolat (Hartanto, 2011).

Berbagai hasil penelitian menunjukkan kulit buah manggis kaya akan antioksidan terutama antosianin, xanthone, tannin dan asam fenolat yang berguna sebagai anti diabetes, anti kanker, anti peradangan, hepatoprotektif, meningkatkan kekebalan tubuh, aromatase inhibitor, anti bakteri, anti fungi, antiplasmodial dan aktivitas sitotoksik (Permana, 2010).

c. Efek farmakologis.

Kemampuan antioksidan manggis melebihi vitamin C dan E yang selama ini dikenal sebagai antioksidan yang paling efektif (Hartanto, 2011). Diduga keterlibatan oksigen reaktif menjadi penyebab terjadinya mutasi terutama dalam bentuk radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan pada kulit terluarnya sehingga sangat reaktif dan dapat merusak komponen-komponen sel termasuk asam deoksiribonukleat (DNA) (Purwadiwarsa, et al., 2000).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas melalui perlindungan terhadap protein, sel, jaringan dan organ-organ tubuh. Antioksidan telah terbukti dapat mencegah penuaan dini (anti aging), mencegah penyakit jantung, mencegah berbagai jenis kanker, mencegah kebutaan dan meningkatkan kekebalan tubuh (Hartanto, 2011). Beberapa laporan menyebutkan bahwa suatu antioksidan juga mempunyai aktivitas antimutagenik (Ghaskadbi, 1992; Shiraki, 1994; Rompelberg, 1995).

Senyawa xanton bersifat sebagai antioksidan dengan kadar yang tinggi terdapat dalam kulit buah manggis dan tidak ditemukan pada buah-buahan lainnya. Pemanfaatan kulit buah manggis yaitu dengan mengupas kulit manggis bagian terluar terlebih dahulu karena mengandung banyak tanin yang memiliki efek menyamak dan bila dikonsumsi dapat menutup pori-pori sel usus yang dapat mengakibatkan usus kejang dan memicu terjadinya muntah hingga diare (Mardiana, 2011).

Mangiferin adalah senyawa turunan dari xhanton yang mampu menurunkan kadar gula darah dan menurunkan resistensi insulin (Parawati, 2010). Mangiferin selain sebagai antioksidan juga sebagai anti diabetes dan berpotensi sebagai hipolipidemik dalam tikus diabetes tipe 2. Oleh karena itu, mangiferin memiliki efek yang menguntungkan dalam pengelolaan diabetes tipe 2 dengan hiperlipidemia (Dineshkumar, 2010).

Mangiferin menunjukkan aktivitas anti diabetes pada dosis 30mg/kg berat tubuh ($p < 0,01$) (Geetha *et al.*, 1997). Mangiferin berfungsi juga pada penurunan kadar FSB, TC, LDL, dan VLDL, selain itu mangiferin lebih efektif dalam menghambat *alpha glukosidase* bila dibandingkan dengan obat standar acarbose (IC 50 $83,33 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$) (Dineshkumar, 2010).

Kulit buah manggis juga digunakan mengobati sariawan, disentri, nyeriurat, sembelit, bahkan juga *Anti-fatigue* (memberi tenaga), *Anti-oxidant* (membuang racun dari dalam badan), *Anti-seborrheic* (menpercantik kulit), *Anti-obesity* (menguruskan badan), *Anti-glaucomic* (sakitmata/ glukoma).

6. ALLOXAN

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidina; 5,6-dioksiurasil) merupakan senyawa kimia yang biasa digunakan untuk menginduksi penyakit diabetes melitus. Aloksan pertama kali diperkenalkan oleh Brugnatelli tahun 1818. Wöhler dan Liebig pada tahun 1928 menggunakan nama "aloksan" dan memaparkan sintesis pembuatannya melalui oksidasi asam urat. Pada tahun 1943, Shaw Dunn, Sheehan dan McLetchie menemukan bahwa pemberian aloksan pada kelinci mengakibatkan hiperglikemia temporer, yang diikuti hipoglikemia hebat, dan diakhiri dengan kematian hewan. Peristiwa ini berhubungan dengan nekrosis selektif sel-sel β -kepulauan Langerhans. (McLetchie 2002 dan Szkudelski 2001).

(KIM *et al.*, 2006) melaporkan agen diabetogenik senyawa aloksan menyebabkan nekrosis dan degenerasi sel beta pankreas pada tikus, sedangkan SZKUDELSKI (2001) melaporkan, zat diabetogenik aloksan dan streptozotocin bersifat toksik terhadap sel beta pankreas dan dapat menyebabkan insulinitis pada hewan percobaan. Senyawa aloksan dan senyawa diabetogenik lainnya secara luas telah digunakan untuk membuat model hewan diabetes, karena kemampuan senyawa aloksan secara spesifik membuat kerusakan pada sel beta pankreas (BADOLE *et al.*, 2007) yang menyebabkan produksi insulin berkurang.

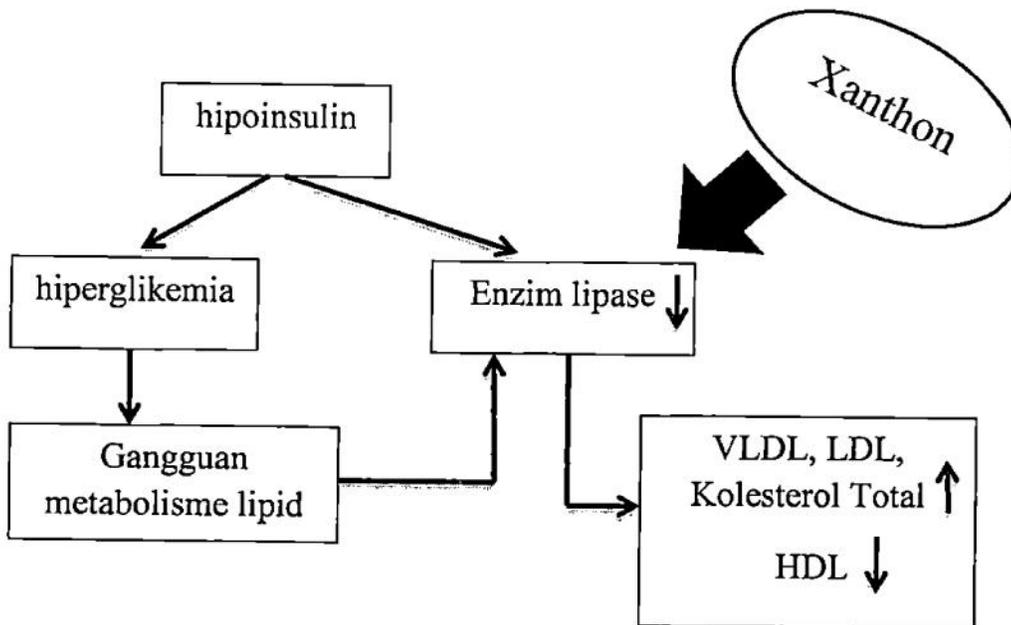
Aloksan menimbulkan pengaruh diabetogenik secara mendadak dan selektif merusak sel β , dengan demikian mengurangi atau mencegah produksi insulin (Turner, 1976). (Suharmiati, 2003) menambahkan, bahwa penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel.

Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001; Rees dan Alcolado, 2005).

7. GLIBENKLAMIDE

Glibenklamid tidak bekerja memperbaiki sel pankreas- β yang rusak akibat imbasan aloksan, tetapi menstimulasi pelepasan insulin dari sel pankreas- β (Goodman Gilman, 2001; Harvey, R.A, 1992). Pemberian glibenklamid secara terus menerus akan menyebabkan tumbuhnya sel-sel β pankreas baru. sifat efek metabolik Glibenclamide yang tidak mempengaruhi metabolisme lemak penderita diabetes (Tjokroprawiro, 2000).

B. KERANGKA KONSEP



C. HIPOTHESIS

Kulit buah manggis dapat menurunkan kadar kolesterol total pada penderita Diabetes Mellitus.